

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AGOLUTIN

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Progesteronum 30 mg v 1 ml olejového roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, světložlutý až žlutý olejový roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nedostatečná produkce progesteronu žlutým tělískem ovaria (chybí sekreční transformace endometria). Hlavní indikací jsou hypofunkční poruchy menstruačního cyklu nebo dysfunkční děložní krvácení. V těhotenství se používá při nedostatečné produkci progesteronu, k udržení těhotenství v případě habituálního, resp. hrozícího abortu. Podává se při premenstruálním syndromu.

Diagnosticky se používá na progesteronový test při nedostatečné produkci progesteronu žlutým tělískem ovarií (anovulaci), k vyvolání krvácení a rychlého odloučení endometria.

4.2 Dávkování a způsob podání

Agolutin se podává intramuskulárně.

U sekundární amenorey je substitute samotného progesteronu účinná jen při dokázané dostatečné produkci ovariálních estrogenů, tzn. při pozitivním progesteronovém testu.

K prevenci ataků dysfunkčního krvácení při premenopauzální oligomenorei se podává vždy 42. den cyklu, pokud se nedostaví spontánní menstruace 60 mg Agolutinu i.m. Nenastane-li po třech takových cyklických aplikacích Agolutinu děložní krvácení, pokládá se pokles hladiny ovariálních estrogenů za stabilizovaný a menopauza pravděpodobná.

Při hrozícím potratu (habituální potrat v anamnéze) je léčba progesteronem odůvodněná jen tehdy, prokázala-li se jeho snížená produkce. Podává se 25 - 100 mg Agolutinu 2 krát týdně (v případě potřeby i denně) do 8. - 16. týdne těhotenství (nebo i déle), podle výsledku přímého či nepřímého sledování hladiny progesteronu v organismu. Při podezření na zamklý potrat je podávání gestagenů nevhodné.

Na progesteronový test se aplikuje 60 mg Agolutinu, nedostaví-li se krvácení do 14 dnů - test je negativní - jde (při vyloučení gravidity) o nedostatečnou přípravu endometria nebo o organickou poruchu dělohy.

Preventivní aplikace progesteronu je oprávněná pouze tehdy, dokáže-li se nedostatečná tvorba progesteronu (v těhotenství, při luteální insuficienci, po léčbě anovulační sterility klomifenem a pod.). I v tomto případě je vhodné sledovat hladinu progesteronu.

4.3 Kontraindikace

- Děložní krvácení před vyloučením organické příčiny
- Dysfunkční děložní krvácení bez současné aplikace estrogenů
- Tromboflebitida
- Tromboembolická choroba
- Plicní embolie i v anamnéze
- Akutní a chronické onemocnění jater
- Kojení
- Alergie na léčivou látku nebo kteroukoliv složku přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je potřebná při podávání pacientkám s astmatem, epilepsií, onemocněním srdce nebo dysfunkcí ledvin pro možnost zvýšené retence tekutin.

Progesteron zhoršuje jaterní funkce a při akutním nebo chronickém poškození jater je kontraindikován.

Při poškození ledvin je potřeba podávat progesteron s opatrností pro možnost retence tekutin.

Progesteron zvyšuje bazální plasmatickou hladinu inzulínu a při dlouhodobém podávání může snížit toleranci glukózy. V případě velmi vysokých dávek se může projevit hypnotický efekt, který je závislý na dávce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus progestagenů se může zvýšit, pokud jsou souběžně podávány látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů metabolizujících léky, konkrétně enzymů patřících do skupiny cytochromu P450, jako jsou např. antikonvulziva (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin) a přípravky proti infekcím (např. rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz). Ačkoliv je známo, že ritonavir a nelfinavir působí jako silné inhibitory, vykazují naopak silné indukující vlastnosti, pokud jsou používány souběžně se steroidními hormony. Bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum Perforatum*) mohou indukovat metabolismus progestagenů.

Potenciálně užitečná interakce může vzniknout při podání progesteronu, užívala-li žena s endometriózou syntetické progestageny např. noretisteron. Progesteron způsobuje falešnou negativitu nebo snížení hodnot stanovení jodu vázaného na bílkoviny a vychytávání radiojodu štítnou žlázou.

Klinicky může zvýšený metabolismus estrogenů a progestagenů vést ke sníženému účinku a ke změnám profilu děložního krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek AGOLUTIN není indikován během těhotenství. Pokud během léčby přípravkem AGOLUTIN žena otěhotní, je třeba léčbu neprodleně přerušit. Z klinického hlediska údaje o omezeném počtu exponovaných těhotných žen neukazují žádné nežádoucí účinky AGOLUTINU na plod. Výsledky většiny doposud provedených epidemiologických studií relevantních pro neúmyslné vystavení plodu účinkům kombinace estrogeny-progestageny neprokázaly žádné teratogenní ani fetotoxické účinky.

Hrozí však virilizace plodu a byl zaznamenán zvýšený počet ektopických gravidit.

Kojení

Přípravek AGOLUTIN není indikován během kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Není pravděpodobné, že v rozmezí terapeutických dávek dojde k ovlivnění vigility. Teoreticky je po velice vysokých dávkách popsán hypnotický účinek, který je závislý na dávce.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky byly rozděleny podle frekvence výskytu za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů (dle MedDRA)	Velmi časté nežádoucí účinky $\geq 1/10$	Časté nežádoucí účinky $\geq 1/100, < 1/10$	Méně časté nežádoucí účinky $\geq 1/1\ 000,$	Vzácné nežádoucí účinky $\geq 1/10\ 000,$	Velmi vzácné $< 1/10\ 000$
Gastrointestinální poruchy				nauzea, vomitus, změny tělesné hmotnosti	
Poruchy nervového systému					nervozita, křeče, poruchy spánku, sklon k depresím, bo-
Poruchy kůže a podkožní tkáně					melasma, chloasma, kandidóza, urtikarie
Poruchy reprodukčního systému a prsu					změny libida, napětí prsů, pruritus vulvae
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace					hyperpyrexie, lokální dráždění, edém

Akutní život ohrožující nežádoucí účinky po podání terapeutických dávek nejsou známy.

4.9 Předávkování

Nejsou známy údaje o akutní toxicitě, při podání dávek kolem 100 mg se dosahují jen 1/10 koncentrace obvyklé v graviditě. U extrémně vysokých dávek se vyskytne spavost, křeče dělohy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hormony - progesterony

ATC kód: G03DA04

Agolutin je monokomponentní přípravek s obsahem progesteronu, který je přirozeným hormonem s důležitými fyziologickými funkcemi.

Je určen především k substituci nedostatku progesteronu produkovaného žlutým tělískem ovaria. Ve zvýšené koncentraci se vylučuje v luteální fázi menstruačního cyklu, připravuje endometrium na sekreční fázi a k nidaci oplodněného vajíčka. V graviditě je produkován ve vysokých množstvích a slouží k udržení těhotenství. Má antiestrogenní aktivitu. Snižuje motilitu uteru a vyvolává opoždění porodu. Progesteron zpětnou vazbou inhibuje produkci gonadotropinů. Spolu s estrogény podporuje

lobuloalveolární vývoj prsů. Při vysokých koncentracích v průběhu menstruačního cyklu má termogenní efekt.

Klinické studie farmakodynamiky

V klinické praxi se jako přirozený progesteron používá při substituci nedostatku progesteronu. Většina důkazů pro indikaci použití progesteronu má empirický charakter z více než desetiletého používání hormonálního přípravku ve více lékových formách. Jsou k dispozici výsledky otevřených klinických studií a pro indikaci premenstruální tenze jsou známé signifikantně lepší výsledky po progesteronu oproti placebo, získané v randomizované kontrolované studii za dvojité slepých podmínkách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intramuskulární injekce 30 mg progesteronu vytváří plasmatickou hladinu 20 až 40 nmol/l⁻¹, jež odpovídá plasmatické hladině v luteální fázi. Dávky vyšší než 50 mg vytvářejí hladiny blízké hladinám v těhotenství. Plasmatický poločas je velmi krátký, distribuční fáze je 3 až 6 minut, eliminační fáze se pohybuje mezi 19 až 95 minutami. Distribuční objem je kolem 17 až 19 l, progesteron je vychytáván tukem, z něhož se postupně uvolňuje. Cirkulující progesteron je vázán na plasmatický albumin resp. na kortikosteroidy vážící globulin mezi 95 až 96 %. Koncentrace v CSF dosahuje 10 % plasmatické hladiny.

Metabolizuje se především v játrech - asi 65 %, taky v ledvinách, mozku, děloze a kůži. Biotransformuje se na pregnandiol, který se vylučuje močí jako glukuronát. Kolem 10 % je vylučováno stolicí a významná je také enterohepatální cirkulace. Léčivá látka prochází placentární bariérou a do mateřského mléka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek je v klinické praxi používán více než 40 let. Nebyly zaznamenány nečekané nežádoucí účinky, jež nejsou v seznamu očekávaných nežádoucích účinků. Nejsou k dispozici údaje o akutní toxicitě, protože po intramuskulárním podání není možno vzhledem k objemovým obtížím toxické hladiny dosáhnout. Dlouhodobé podávání v klinických podmínkách dostatečně substituuje testy chronické toxicity v experimentu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol, benzyl-benzoat, slunečnicový olej na injekci

6.2. Inkompatibility

Oxidující látky, alkálie a světlo způsobují rozklad progesteronu. Progesteron způsobuje falešnou negativitu nebo snížení hodnot stanovení jodu vázaného na bílkoviny a vychytávání radiojodu štítnou žlázou.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Vnitřní obal uchovávat v krabici při teplotě 15 – 25 °C, chránit před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- a) neodlamovací skleněné ampulky, plastický přířez, pilník, krabička
- b) odlamovací skleněné ampulky, plastický přířez, krabička

Velikost balení :

5 ampulek po 2 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku (a pro zacházení s ním)

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

56/462/69-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

1969 / 16.2.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.10.2016